



Liken planusda oksidatif stres parametreleri ve dislipideminin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi

The oxidative stress parameters and the effect of dyslipidemia on the parameters of oxidative stress in lichen planus

Arzu Kılıç, Serpil Erdoğan*, Ahu Yorulmaz**, Sibel Doğan***, Merve Ergin****, Ferda Artüz*****,
Özcan Erel*

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
*Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye
**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
***Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
****Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Gaziantep, Türkiye
*****Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Öz

Amaç: Çeşitli çalışmalar enflamatuvar deri hastalıkları ve oksidatif stres arasında bir ilişki saptamışlardır. Ayrıca, dislipidemi ve çeşitli sistemik hastalıklar da kronik enflamatuvar deri hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, liken planusda (LP) oksidatif stres parametrelerini ve dislipideminin oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 54 LP'li ve 60 sağlıklı kontrol grubu alındı. Tüm katılımcılardan serum total kolesterol (TK), trigliserid, yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol 'high density lipoprotein cholesterol' (HDL-C), düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol 'low density lipoprotein cholesterol' (LDL-C), çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol 'very low density lipoproteins cholesterol' (VLDL-C) çalışıldı. Eşlik eden sistemik hastalıklar ekarte edildiğinde kalan 36 LP'li hasta ve kontrol grubunda total antioksidan status (TAS), paraoksonaz (PON), stimüle PON, arilesteraz, total serum tiyol (TTL) çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubunun %62,96'sında dislipidemi saptandı. TK ve LDL-C düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek ve HDL-C düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Serum TAS değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Dislipidemi eşlik eden ve etmeyen LP'li hastalar oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldığında dislipidemi olanlarda TTL düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada LP dislipidemi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bulgularımız azalmış TAS aktivitesinin LP patogenezinde rolünün olabileceğini desteklemektedir. Bulgularımız dislipideminin vücudun antioksidan savunma mekanizmasını zayıflatarak LP etiopatogenezine katkıda bulunabileceği düşündürmektedir. LP ile başvuran hastalarda dislipideminin hastalığın sıklığı, mekanizmasına ve şiddetine muhtemel etkilerinin aydınlatılabilmesi için geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Liken planus, oksidatif stres, dislipidemi

Summary

Background and Design: Various reports have demonstrated an association between inflammatory skin disorders and oxidative stress. Additionally, dyslipidemia and systemic disorders have been found to associate with chronic inflammatory skin diseases. In this study, we aimed to investigate the oxidative stress parameters and the effect of dyslipidemia on the parameters of oxidative stress in lichen planus (LP).

Materials and Methods: Fifty-four patients with LP and 60 control subjects were enrolled in the study. Total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels were studied in all participants. After participants with associated systemic diseases were excluded, total antioxidant status (TAS), paraoxonase (PON), arylesterase, stimulated PON and total thiol levels (TTL) levels were studied in 36 patients with LP and control group.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Arzu Kılıç, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
Tel.: +90 266 612 10 10/44 30 E-posta: kilicarzu@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 05.11.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.02.2015

Results: 62.96% of the patients were detected to have dyslipidemia. Total cholesterol and LDL-C levels were found to be significantly higher and HDL-C levels were found to be significantly lower in patient group when compared with control group. Serum TAS was found to be significantly lower in patient group than in control group. When patients with dyslipidemia were compared with patients without dyslipidemia in terms of oxidative stress parameters, serum level of TTL was found to be lower in patients with dyslipidemia.

Conclusion: In this study, LP was associated with dyslipidemia. Besides, our findings showed that decreased TAS activity might have a role in the pathogenesis of LP. Our findings support that associated dyslipidemia may contribute to the etiopathogenesis of LP by reducing the antioxidant defense. Prospective studies with larger samples are needed to enlighten the possible effects of dyslipidemia on the incidence, mechanism and severity of LP.

Keywords: Lichen planus, oxidative stress, dyslipidemia

Giriş

Liken planus (LP) karakteristik klinik ve histopatolojik özelliklere sahip kronik seyirli enflamatuvar bir dermatozdur. Hastalık seyirinde deri ve müköz membranların tutulumunun yanı sıra, kıl folikülü ve tırnak tutulumu da gözlenebilir¹⁻⁴. LP'nin etiopatogenezi halen bilinmemektedir. Kronik enflamatuvar pek çok hastalıkta kronik enflamasyon ve oksidatif stresin rolünün olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir⁵⁻⁹. Kronik bir hastalık olan LP'de oksidatif stresin rolü araştırıldığında ise ilgili yayınların çoğunlukla oral LP ile ilişkili olduğu gözlenmiştir¹⁰⁻¹³. Literatürde hem oral hem kutanöz LP'de oksidatif stresi araştıran tek makale yer almaktadır⁹. LP etiyojisi açısından incelendiğinde, ayrıca çeşitli yayınlarda dislipidemi, tiroid hastalıkları, hepatit C enfeksiyonu ve otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir^{2,3,14-23}. Kronik enflamasyon ve metabolik sendrom ilişkisi nedeniyle, LP patogenezinde dahil olan enflamatuvar olaylar, LP'nin çeşitli sistemik hastalıklarla da birlikteliğini açıklayabilir^{3,15,24}.

Bu çalışmada amacımız LP hastalarında oksidatif stres parametrelerini ve LP'nin dislipidemi, tiroid fonksiyon hastalıkları, viral hepatit enfeksiyonları ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi komorbiditeler ile olan ilişkisini ve bu komorbiditelerin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini araştırmak, mevcut literatür bilgilerini gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Haziran-Aralık 2013 arasında Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmamızın etik kurul onayı (Karar no ve tarih: 16/2013-12.06.2013) ve çalışmaya katılan her bireyden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmamıza 54 LP'li hasta (38 kadın, 16 erkek) ve yaş ve cinsiyet uyumlu 60 kontrol grubu hastası (39 kadın, 21 erkek) dahil edilmiştir. Çalışmanın başlangıç tarihinden en az 3 ay öncesine kadar immünsüpresif tedavi kullananlar, travma ve cerrahi öyküsü olanlar, sigara içenler, alkol ve madde bağımlılığı olanlar, ve nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Olguların LP tanısı hastanın öyküsü, kliniği ve histopatolojik bulgularına dayanılarak konuldu.

Kliniğimize başvuru anındaki ortalama LP süresi, ailede LP öyküsü, başvuru sırasındaki LP lezyonlarının lokalizasyonu ve eşlik eden sistemik hastalıklar kaydedildi. Tüm hastaların dermatolojik muayeneleri yapıldı. Kliniğimize kozmetik nedenler ya da nevüs şikayetleri nedeniyle başvuran 60 sağlıklı hasta kontrol grubu olarak çalışmamıza alındı. Kontrol grubu hastaları da çalışma grubu hastalarına benzer şekilde sigara içmeyen, düzenli ilaç ve alkol kullanımı olmayan bireylerdi.

Tüm katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası kan alınarak, kanda total antioksidan status (TAS), paraoksonaz (PON), stimüle PON, arilesteraz (ARES), total serum tiyol (TTL), total kolesterol (TK), trigliserid, yüksek-

dansiteli lipoprotein kolesterol 'high density lipoprotein cholesterol' (HDL-C), düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol 'low density lipoprotein cholesterol' (LDL-C), çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol 'very low density lipoproteins cholesterol' (VLDL-C), serbest triiodotironin (ft3), serbest tiroksin (ft4), tiroid stimulan hormon (TSH), antiroid otoantikolar (anti TPO, anti TG), hepatit belirteçler ve HIV serolojisi çalışıldı.

Antioksidan kapasitenin ölçümü

Plazma total antioksidan kapasite, Erel²⁵ tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Testin presizyonu (tekrarlanabilirliği) %3 idi.

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivite ölçümü

Serum PON aktivitesi NaCl eklemeyen (bazal aktivite) ve NaCl varlığında (NaCl-stimüle aktivite) ölçüldü. Paraokson hidroliz hızı (diethyl-p-nitrofenilfosfat) 37 °C'de 412 nm'de absorbans artışı ile ölçüldü. Oluşan p-nitrofenol miktarı molar absorbtivite katsayısı (pH 8,5'te 18290 M⁻¹cm⁻¹ de hesaplandı²⁶. PON aktivitesi U/L serum üzerinden tanımlandı. ARES aktivitesini ölçmek için substrat olarak fenil asetat kullanıldı. Enzimatik aktivite fenol oluşumunun molar absorbtivite katsayısından hesaplandı (1310 M⁻¹cm⁻¹). ARES aktivitesinin 1 ünitesi dakikada 1 µmol fenol üretimi olarak tanımlandı, yukarıda belirtilen koşullarda ölçüldü ve KU/L olarak gösterildi²⁷.

PON fenotip dağılımı, çift substrat yöntemiyle ARES aktivite ve NaCl-stimüle PON aktivite oranından hesaplandı²⁶. Serum PON aktivite ölçümünün varyasyon katsayısı (CV) %3,3 idi. TTL konsantrasyonu (SH) Elmman²⁸ tarafından geliştirilen ve Hu²⁹ tarafından modifiye edilen yöntemle ölçüldü ve değerleri TTL µmol/L olarak verildi.

Diğer parametreler

Serum TK, LDL-C, HDL-C ve trigliserid konsantrasyonları ticari kitler kullanılarak Roche Modular Analytics P800 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) cihazında ölçüldü. Serum TSH, ft3, ft4, TSH, anti TPO ve anti TG konsantrasyonları ticari kitler kullanılarak Roche Modular Analytics E601 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) cihazında immünassay yöntem ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler PASW Statistics 18 software kullanılarak yapıldı. Dağılımın normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov test kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılması student's t test kullanılarak yapıldı ve değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uymayan parametrelerde karşılaştırmalar Mann-Whitney U test yapılarak gerçekleştirildi ve değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Korelasyonlar parametrenin normal dağılıp dağılmamasına göre Pearson veya Spearman-rank test ile yapıldı.

Bulgular

Hasta grubunun yaş ortalaması 47,06±12,84, kontrol grubunun yaş

ortalaması 47,17±12,78 yıldır (p=0,963). Hastalık süresi 2 ile 220 ay arasında değişiyordu (ortalama 28,08 ay). Lezyonların kronisitesi 19 olguda (%35,2) 24 ayın üzerindeydi. Elli dört hastanın 49'u hastalığın başlangıcında kutanöz lezyonlar tanımlarken, 22'si (%40,7) hastalığın başlangıcında mukozal lezyonlar (oral ve genital mukoza tutulumu) tanımladı. Kliniğimize başvuru sırasında olguların 42'sinde (%77,8) kutanöz tutulum, 36'sında (%66,6) mukozal tutulum (oral ve genital mukoza) mevcuttu. Olgular LP öncesinde tetikleyici bir stresli olay açısından sorgulandığında olguların 14'ü (%25,92) hastalık öncesi stresli olay tanımlıyordu. Olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Dermatolojik incelemede olguların %92,6'sında deri tutulumu, %55,6'sında oral mukoza, %22,2'sinde genital mukoza, %16,7'sinde tırnak tutulumu ve %11,1'inde kıl folikülü tutulumu mevcuttu. Olguların %81,48'inde klasik LP gözlenirken, 2 hastada LP pigmentozus, 2'sinde hipertrofik, 2'sinde hipertrofik ve klasik tip birlikteliği, 2'sinde hipertrofik

ve annüler LP birlikteliği, birinde atrofik ve birinde de invers LP mevcuttu. Oral mukoza tutulumu olguların 18'inde (%60) retiküler patternde, bir hastada erozive patternde, bir hastada plak tipte ve bir hastada papüler tipte gözlemlendi.

Olguların sistemik hastalıkları sorgulandığında 7 LP'li hasta diabetes mellitus, 7'si hipertansiyon, 3'ü tiroid hastalığı ve biri kronik hepatit B mevcudiyetinden bahsetti.

Yapılan laboratuvar incelemeleri sonucunda 3 hastada (%5,5) hepatit B antijeni pozitif olarak saptandı. Olguların hiçbirinde HCV ya da HIV pozitifliğine rastlanılmadı.

Olguların %62,96'sında dislipidemi saptandı. TK ve LDL-C düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek (p<0,05) ve HDL-C düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 2). Multilojistik regresyon testi sonucunda, yaş ve cinsiyet gibi etkileyici faktörler elimine edildiğinde, LP yüksek LDL-C (OR=0,255, %95 güven aralığı (GA)

Tablo 1. Liken planuslu olguların klinik özellikleri

Hastalığın başlangıcındaki tutulum alanları	n (%)		Başvuru sırasındaki tutulum alanları	n (%)	
	+	-		+	-
Kutanöz tutulum	49 (90,7)	5 (9,3)	Kutanöz tutulum	50 (92,6)	4 (7,4)
Oral mukoza	14 (25,9)	40 (74,1)	Oral mukosa	30 (55,6)	24 (44,4)
Genital mukoza	8 (14,8)	46 (85,2)	Genital mukosa	12 (22,22)	42 (77,8)
Tırnaklar	3 (5,6)	51 (94,4)	Tırnaklar	9 (16,7)	45 (83,3)
Kıl folikülü	1 (1,9)	53 (98,1)	Kıl folikülü	6 (11,1)	48 (88,9)

Tablo 2. Liken planuslu hastalarda ve kontrol grubunda serum trigliserid, total kolesterol, yüksek-dansite lipoprotein kolesterol, düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyleri

	Hasta grubu Mean ± SD (n=54)	Kontrol grubu Mean ± SD (n=60)	p değeri
HDL-C	48,98±14,05	57,35±13,32	0,001
LDL-C	137,85±41,46	120,83±30,02	0,013
VLDL-C	32,48±15,42	29,19±14,32	0,245
Total K	229,28±51,40	205,50±37,94	0,006
Trigliserid	175,24±104,32	146,39±82,17	0,106

HDL-C: Yüksek-dansite lipoprotein kolesterol 'high density lipoprotein kolesterol', LDL-C: Düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol 'low density lipoprotein kolesterol', VLDL-C: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol 'very low density lipoproteins kolesterol', Total K: Total kolesterol SD: Standart deviasyon, *Student's t-test, ****Normal değerler: HDL-C (N=45-65 mg/dL), LDL-C (N<100 mg/dL), total kolesterol (N<200 mg/dL), trigliserid (N<200 mg/dL)

Tablo 3. Liken planuslu hastalarda lojistik regresyon analizi

	Gruplar	LP (n=54)	Kontrol (n=60)	OR (%95 GA)	p	Adjusted OR ^a (%95 GA)	p
LDL-C (mg/dL)	<140,45	42	30	1 ^b	0,002	1 ^b	0,002
	≥140,45	12	30	3,50 (1,55-7,92)		0,255 (0,108-0,602)	
Total K (mg/dL)	<234	42	30	1 ^b	0,002	1 ^b	0,001
	≥234	12	30	3,50 (1,55-7,92)		0,207 (0,082-0,525)	
Anti TG	<31	39	30	1 ^b	0,015	1 ^b	0,011
	≥31	15	30	2,60 (1,19-5,68)		0,348 (0,154-0,782)	
TAS (mmol Trolox Eq/L)	<2,125	12	30	1 ^b	0,002	1 ^b	0,001
	≥2,125	42	30	0,286 (0,126-0,647)		4,050 (1,712-9,578)	

LP: Liken planus, LDL-C: Düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol 'low density lipoprotein kolesterol', Total K: Total kolesterol, TG: Tiroglobulin antikor, TAS: Total antioksidan status, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, Serum LDL-C, total K, anti-TG ve TAS kontrol grubunda grup değerlerine göre kategorize edildi. ^aORs: Yaş ve cinsiyet etkisi çıktıktan sonra lojistik regresyon testi ile düzenlenmiş Odds oranı, ^bReferans grup

(0,108-0,602)) ve yüksek TK düzeyleri (Odds oranı (OR)=0,207, %95 GA (0,082-0,525)) ile ilişkili bulundu (Tablo 3).

Olguların %22,22'sinde tiroid patolojisi saptandı. Elli dört hastanın 4'ünde (%7,41) fT₃, fT₄ ve TSH değerlerinden en az birinde anormallik saptandı. Anti TG ve TPO düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05) (Tablo 4). Yapılan lojistik regresyon testi sonucunda yaş ve cinsiyet gibi etkileyici faktörler elimine edildiğinde LP, tiroid otoimmün hastalığı ile ilişkili bulundu (OR=0,348, %95 GA (0,154-0,782)) (Tablo 3).

Serum PON düzeyleri incelendiğinde serum PON düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu (201,9±120,4 ve 212,8±115,2). Benzer şekilde serum SPON değerleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak saptandı (582,8±378,1 ve 613,1±373,3). Yapılan istatistiksel incelemede ise hasta ve kontrol grupları arasında serum PON, SPON, ARES ve TTL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 5). TAS düzeyleri her iki grup arasında istatistiki olarak karşılaştırıldığında LP'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (2,13±0,18 ve 2,24±0,19, p<0,05) (Tablo 5).

PON aktivitesinin fenotip dağılımı salt-stimüle PON aktivitesinin ARES aktivitesine bölünmesiyle tespit edildi. Bu orana göre, her serum örneği QQ tip (düşük aktivite), QR (orta aktivite) ya da RR (yüksek aktivite) olarak fenotiplendirildi. LP'li hastalar tek bir grup olarak alındı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Örneğimizde trimodal dağılım saptadık. Oranlara bakıldığında; LP'li olguların %51,8'i QQ, %38,9'u QR ve %9,3'ü RR fenotipinde sınıflandırıldı. Kontrol grubunda ise bireylerin %51,7'si QQ, %45'i QR ve %3,3'ü RR fenotipinde değerlendirildi. PON1 fenotip sıklıkları

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda tiroid patolojilerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu Mean ± SD (n=54)	Kontrol grubu Mean ± SD (n=60)	p değeri ^a
fT ₃	3,08±0,48	3,33±0,48	0,005
fT ₄	1,20±0,20	1,27±0,21	0,050
TSH	1,87 (0,37-10,27)	1,65 (0,19-6,84)	0,948*
Anti TG	30,82 (17,85-557,60)	19,51 (9,00-466,00)	<0,0001*
Anti TPO	19,44 (5,00-600,00)	7,65 (2,41-605,00)	<0,0001*

Normal değerler: TSH=0,27-4,2 µIU/mL, fT₃=2-4,4 pg/mL, fT₄=0,93-1,7 ng/dL, anti TG <34, anti TPO <115, ^aStudent t test, Mean ± SD, *Mann Whitney U test, Medyan ± SD, SD: Standart deviasyon, fT₃: Serbest triiodotironin, fT₄: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, TG: Tiroglobulin antikoru, TPO: Tiroperoksidaz antikoru

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu arasında oksidatif stress parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu Mean ± SD (n=54)	Kontrol grubu Mean ± SD (n=60)	p değeri
TAS	2,13±0,18	2,24±0,19	0,003
PON	201,9±120,4	212,8±115,2	0,622
SPON	582,8±378,1	613,1±373,3	0,668
ARES	222,0±55,3	220,7±61,5	0,911
TTL	242,0±23,6	245,4±29,4	0,500

SD: Standart deviasyon, TAS: Total antioksidan status, PON: Paraoksonaz, SPON: Stimulated paraoksonaz, ARES: Arilesteraz, TTL: Total serum tiol, TAS: mmol Trolox eq/L, PON; U/L, SPON; U/L, ARES; KU/L, TTL; µmol/L

açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dislipidemi olan LP'li hastalar dislipidemi olmayan LP'li hastalarla oksidatif stres parametreleri yönünden kıyaslandığında tiyol değerlerinin dislipidemi grubunda daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,016, <0,05). Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda olmayanlara göre tiyol düzeyleri daha düşük saptandı (p=0,034, <0,05). Tiroid hastalığı olan ve olmayan LP'li hastalarda oksidatif stres parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. En az bir komorbiditesi olan LP'li hastalarda komorbiditesi olmayanlara göre tiyol düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,005, <0,05).

Tartışma

Derimiz endojen ve çevresel olmak üzere pek çok prooksidan etkene maruzdur, bu da zararlı reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasına neden olur. Oksidatif stres, vücutta oksidan-antioksidan dengesinin oksidatif status yönünde bozulması ile oluşur ve enflamatuvar hastalıklar da dahil olmak üzere pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynar. Oksidatif stresin oksijen deriveli serbest radikal oluşumuna neden olarak DNA, hücre membran lipidleri veya proteinler gibi hücre yapılara zarar oluşturduğuna dair kesin olmayan kanıtlar vardır. Organizma, oksidatif stresle baş edebilmek için sinerjistik şekilde çalışan iyi organize edilmiş antioksidan bir mekanizmaya sahiptir³⁰⁻³².

Yapılan çeşitli çalışmalarda oksidatif stresin rozasea, pemfigus vulgaris, vitiligo, psoriasis, alopesi areata ve sistemik skleroz gibi çeşitli enflamatuvar dermatozların patogeneğinde rolünün olabileceği gösterilmiştir^{5-7,33-35}. Kronik enflamatuvar bir hastalık olması sebebiyle, biz de çalışmamızda LP'de oksidatif stresin rolünü araştırmayı amaçladık. Literatür incelendiğinde şu ana kadar LP'de oksidatif stres parametrelerinin özellikle oral LP'de diş hekimleri başta olmak üzere diğer branş hekimlerince çalışıldığı gözlenmiştir¹⁰⁻¹³. Ergün ve ark.'nın¹¹ 21 oral LP'li ve 20 kontrol grubu hastasından oluşan çalışmalarında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek tükrük malondialdehid (MDA) ve düşük total antioksidan kapasitesi (TAK) bulmuşlardır. Benzer olarak Agha-Hosseini ve ark.,¹³ oral LP'lerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek MDA değerleri saptamışlardır. Bu çalışmalarda en büyük eksiklik olarak yazarlar çalışma gruplarının az sayıda hastadan oluşması ve olguların oksidatif stres parametrelerinde yüksekliğe sebep olabilecek kronik periodontitise sahip olabileceklerini bildirmişlerdir. Upadhyay ve ark.¹² oral LP'de sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında oksidatif stres belirteçleri olan yüksek MDA, düşük serum tiyol düzeyleri ve total antioksidan aktivite saptamışlardır.

Bu çalışmalardan farklı olarak, Battino ve ark.,¹⁰ 20 oral LP'li ve 20 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında serum gamaglutamil transferaz (GGT), serum ürik asit ve tükrük TAK'ı araştırmışlar ve farklı olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oral LP'li hastalarda yüksek TAK değerleri saptamışlardır. Yazarlar, bunu TAK'ın bir biyolojik örnekte serbest radikallerle baş etmede mevcut tüm antioksidanların sinerjistik etkileşimi ile oluşan kümülatif etki sonucu oluştuğu ve bu nedenle yüksek olabileceği yorumunu yaparak açıklamışlardır.

Türkiye'den bu konuyla ilgili yapılan tek çalışma Sezer ve ark.'na⁹ ait hem oral hem de kutanöz LP hasta grubunu dahil ettikleri ve oksidatif stres parametrelerini inceledikleri çalışmalarıdır. Kırk LP ve 40 kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında hasta ve kontrol grubunda serum nitrik oksit (NO), MDA, superoksid dismutaz (SOD), ve eritrosit katalaz (CAT) düzeylerini araştırmışlardır. Hasta grubunda kontrol

grubuna göre yüksek serum NO, MDA, SOD değerleri ve düşük CAT düzeyleri saptamışlardır. Çalışmalarını oksidatif stresin LP'de rolünün olduğunu ancak bunun enflamasyonun başlangıcındaki patojenik olay mı ya da enflamatuvar sürecin sonucu mu olduğu konusunda netlik yoktur şeklinde yorumlamışlardır. Sezer'in çalışmasından⁹ farklı olarak, çalışmamız 54 hasta ve 60 kontrol grubunu içeriyordu. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük serum PON, SPON ve ARES düzeyleri saptandı. Ancak, bu sayısal düşüklük istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. TAS düzeylerinde ise LP hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Çalışmamızda, LP'de oksidatif stres parametrelerini incelemenin yanı sıra, kronik enflamatuvar bir hastalık olan LP'de kronik enflamasyona katkıda bulunan ve LP'ye de eşlik edebilecek başta dislipidemi olmak üzere diğer hastalıklar ile olan ilişkilerini de değerlendirdik. Literatürde çeşitli çalışmalarda dislipidemi, hepatit B antijenemisi, HCV pozitifliği ve tiroid hastalıkları gibi hastalıklar LP ile ilişkili bulunmuştur¹⁴⁻²³.

Kronik enflamasyonun kronik bir hastalık olan psoriasis ve metabolik sendrom komponentlerinde rolünün olduğu ve psoriasisin dislipidemi ile ilişkili olabileceği son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan bir konudur^{14,36}. Literatürde LP ve dislipideminin de araştırıldığı bir kaç çalışma mevcuttur^{3,15,16}. Arias-Santiago ve ark.,¹⁶ 100 LP hastası ve 100 kontrol grubunu içeren çalışmalarında katılımcılarda metabolik sendrom parametrelerini incelemişlerdir ve LP'li hasta grubunda daha yüksek oranda dislipidemi saptamışlardır. Lopez-Jornet ve ark.,¹⁵ dislipidemiyi araştırdıkları 200 oral LP'li olguda hasta grubunda yüksek oranda dislipidemi saptamışlardır. LP ve dislipideminin araştırıldığı en yüksek hasta sayısını içeren çalışmada yine bu ilişki doğrulanmıştır³. Arias-Santiago ve ark.,³⁷ LP'li hastalarda daha yüksek oranda dislipidemi bildirerek LP'li hastalarda kardiovasküler olaylarda muhtemel rolü olabileceğine işaret etmişlerdir. Çalışmamız da benzer şekilde diğer çalışmalarla uyumlu olarak dislipidemi ve LP arasındaki olası ilişkiyi desteklemiştir. Kardiovasküler hastalık gelişimi riski nedeniyle LP'li hastalarda lipid düzeylerinin bakılmasını önermekteyiz. Nagao ve ark.,¹⁷ HCV-ilişkili karaciğer hastalığı olan 87 hastada ekstra-hepatik bulguları değerlendirmişler ve LP oranını %19,5 (17/87) olarak bulmuşlardır. Bu 17 LP hastasının 7'sinde kutanöz tutulum, birinde hipofarinks, birinde vulva ve 6'sında hem kutanöz hem mukozal tutulum saptanmıştır. LP'li bu hastalarda ayrıca daha yüksek oranda insülin rezistansı, hipertansiyon ve ekstra-hepatik malignensi saptamışlardır. Amer ve ark.,² 30 LP'li hasta ve 30 diğer dermatozlardan oluşan hasta grubunu kontrol grubu olarak her iki grupta HCV-RNA pozitifliğini araştırmışlardır. LP'li olguların %70'inde ve kontrol grubunun %3,33'ünde HCV-RNA pozitifliği saptayarak HCV'ye yakınlığı olan bireylerde HCV'nin LP gelişiminde tetikleyici bir faktör olabileceğini ve LP'li olguların HCV pozitifliği ve ekstra-hepatik malignensi açısından takiplerinin gerekliliğini savunmuşlardır. Gimenez-Garcia ve Perez¹⁹ LP'li 101 hastada anti HCV antikor pozitifliğini araştırmışlar ve kontrol grubuna göre LP'li hastalarda anlamlı olarak pozitiflik saptamışlardır. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analiz çalışması da bu ilişkiyi destekler niteliktedir¹⁸. Bu çalışmalardan farklı olarak, Campisi ve ark.'nın³⁸ çalışmasında oral LP ve HCV antikor pozitifliği arasında genel popülasyona göre bir ilişki saptamamışlardır. Yine Campisi ve ark.'nın³⁹ yaptıkları bir başka çalışmada da oral LP'li olgular ve HCV pozitifliği arasında ilişki saptamamışlardır. Biz, çalışmamızda üç olguda hepatit B antijenemisi tespit ettik. HCV ya da HIV pozitifliği olgularımızın hiçbirinde saptanmadı. LP'nin HCV

enfeksiyonu ile ilişkisi halen tartışmalıdır. HCV yüksekliği ve ilişkisinin bölgesel olarak değişebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle HCV'nin LP etiopatogenezindeki rolü için daha çok sayıda hasta gruplarını kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla beraber, bu birlikteliği destekleyen mevcut çalışmalar nedeniyle LP'li olguların hepatit B ve C pozitiflikleri açısından araştırılmasını düşünüyoruz.

LP ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi de güncel bir araştırma konusu olmaktadır²⁰⁻²³. Lo Muzio ve ark.²¹ LP'li olgularda Hashimoto tiroiditi yüksek olarak saptamışlardır²¹. Siponen ve ark.²² oral LP'li hastalar ve özellikle hipotiroidizm olmak üzere tiroid hastalıkları arasında ilişki saptamışlardır²². Chang ve ark.,²³ yaptıkları çalışmada oral LP'li olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tiroid otoantiklorları saptamışlardır²³. Biz de çalışmamızda yukarıdaki çalışma sonuçları ile uyumlu olacak şekilde LP ile tiroid hastalığı ve Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkiyi doğruladık.

Çalışmamız LP'de hem oksidatif stres parametrelerini hem de LP'ye eşlik edebilecek hastalıkları değerlendirmesi açısından özellik taşımaktadır. Literatürde, Rocha-Pereira ve ark.³⁶ tarafından psoriasis hastalarında oksidatif stres parametrelerini ve dislipidemi araştıran bir çalışma dışında benzer özellikte bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Şu ana kadar LP'li olgularda oksidatif stres parametreleri, lipidemi, tiroid hastalıkları ve viral belirteçleri inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonucuna göre LP'li hastaların değerlendirilmesinde lipid paneli, hepatit enfeksiyonu ve tiroid hastalıkları açısından araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamız göreceli olarak küçük bir hasta popülasyonunu içermesi nedeniyle bulguların desteklenmesi için daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Arzu Kılıç, Ahu Yorulmaz, Ferda Artüz, Dizayn: Arzu Kılıç, Veri Toplama veya İşleme: Ahu Yorulmaz, Sibel Doğan, Analiz veya Yorumlama: Serpil Erdoğan, Merve Ergin, Özcan Erel, Arzu Kılıç, Literatür Arama: Arzu Kılıç, Sibel Doğan, Yazan: Arzu Kılıç, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B: Lichen planus: a clinical and epidemiological study. J Dermatol 2000; 27:576-82.
2. Amer MA, El-Harras M, Attwa E, Raslan S: Lichen planus and hepatitis C virus prevalence and clinical presentation in Egypt. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:1259-60.
3. Dreier J, Shapiro J, Cohen AD: Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. Br J Dermatol 2009; 161:626-9.
4. Eisen D: The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J Am Acad Dermatol 2002; 46:207-14.
5. Yesilova Y, Ucmak D, Selek S, et al: Oxidative stress index may play a key role in patients with pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:465-7.
6. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Sato S: Increasing levels of serum antioxidant status, total antioxidant power in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2011; 30:921-5.

7. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, et al: Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:270-6.
8. Bilgili SG, Ozkol H, Takci Z, Ozkol HU, Karadag AS, Aslan M: Assesment of the serum paraoxonase activity and oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol* 2013; 52:1259-64.
9. Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt H, Sahin S, Etikan I. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:430-2.
10. Battino M, Greabu M, Totan A, et al: Oxidative stress markers in oral lichen planus. *Biofactors* 2008; 33:301-10.
11. Ergun S, Trosala SC, Warnakulasuriya S, et al: Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2011; 40:286-93.
12. Upadhyay RB, Carnelio S, Shenoy RP, Gyawali P, Mukherjee M: Oxidative stress and antioxidant defense in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70:225-8.
13. Agha-Hosseini F, Mirzaei-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus. *Int J Dent Hyg* 2009; 7:246-50.
14. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD: Psoriasis and dyslipidemia: a population based study. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:561-5.
15. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodriguez-Martines A: Alterations in serum lipid profile patterns in ora lichen planus. a cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:399-404.
16. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, et al: Lipid levels in patients with lichen planus: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1398-40.
17. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M: Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:580-5.
18. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W: Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2009; 145:1040-7.
19. Gimenez-Garcia R, Perez-Castrillon JL: Lichen planus and hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:291-5.
20. López-Jornet P, Parra-Perez F, Pons-Fuster A: Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:895-9.
21. Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G: Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig* 2013; 17:333-6.
22. Siponen M, Huuskonen L, Laara E, Salo T: Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110:319-24.
23. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A: Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:48-54.
24. Meller S, Gilliet M, Horney B: Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. *J Invest Dermatol* 2009; 129:315-9.
25. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112-9.
26. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN: The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-38.
27. Haagen L, Brock A: A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30:391-5.
28. Ellman GL: Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82:70-7.
29. Hu ML: Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994; 233:380-5.
30. Briganti S, Picardo M: Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:663-9.
31. Valko M, Leibfrizt D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84.
32. Thiele JJ, Schroeter C, Hsieh SN, Podda M, Packer L: The antioxidant network of the stratum corneum. *Curr Probl Dermatol* 2001; 29:26-42.
33. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M: Serum methylglyoxal level and its association with oxidative stress and disease severity in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305:489-94.
34. Bilgili SG, Ozkol H, Karadag AS, et al: Serum paraoxonase activity and oxidative status in subjects with alopecia areata. *Cut Ocul Toxicol* 2013; 32:290-3.
35. Akoglu G, Emre S, Metin A, et al: Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38:701-6.
36. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F: Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303:33-9.
37. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, et al: Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med* 2011; 124:543-8.
38. Campisi G, Fedele S, Lo Russo L, et al: HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. *J Viral Hepat* 2004; 11:465-70.
39. Campisi G, Di Fede O, Craxi A, Di Stefano R, Margiotta V: Oral lichen planus, hepatitis C virus, and HIV: no association in a cohort study from an area of high hepatitis C virus endemicity. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:364-70.